

# LE RECIDIVE INFARTUALI SI RIDUCONO: RUOLO DI STATINE, ASPIRINA E TIENOPIRIDINICI

*C. Cavallini, F. Angeli*

**Struttura Complessa di Cardiologia,  
Ospedale S.M. della Misericordia, Perugia.**

Per prevenzione secondaria si intendono tutte le misure atte a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (CV) in soggetti con malattia aterosclerotica nota. Negli ultimi anni numerosi trial clinici hanno documentato la possibilità di ridurre per via farmacologica il rischio di recidive infartuali dopo una prima sindrome coronarica acuta (SCA). Queste evidenze sono state integralmente recepite dalle attuali linee guida per la prevenzione secondaria, le quali raccomandano un approccio intensivo ed aggressivo ai fattori di rischio cardiovascolare, indicando come misura cardine dal punto di vista farmacologico l'appropriato utilizzo di anti-aggreganti, tienopiridine, statine, beta-bloccanti e farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina<sup>1-3</sup>.

## **Statine**

Studi prospettici di coorte hanno evidenziato una stretta associazione tra valori sierici di colesterolo e rischio di nuovi eventi coronarici in pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica<sup>4</sup>. Successivamente, i trial di intervento hanno chiaramente supportato il ruolo in prevenzione secondaria del trattamento farmacologico con statine<sup>5,6</sup>.

Nei trial clinici 'Scandinavian Simvastatin Survival Study' (4S), 'Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease' (LIPID) e 'Cholesterol And Recurrent Events' (CARE) si è dimostrato che la terapia con statina riduce significativamente la mortalità e le recidive di eventi coronarici in pazienti sopravvissuti ad un infarto del miocardio (IM)<sup>7-9</sup>. La durata media del follow-up di questi trial si è estesa fino a 6.1 anni (5.4 anni per lo studio 4S, 6.1 anni per lo studio LIPID e 5.0 anni per lo studio CARE) (fig. 1).

Successivamente, lo studio MIRACL<sup>10</sup> ha testato il trattamento precoce con statina durante SCA per verificarne il beneficio prognostico nel periodo in

cui si osserva la più alta incidenza di recidive di eventi ischemici coronarici. In particolare, questo studio è stato disegnato per provare l'ipotesi che un precoce, rapido e intensivo intervento di riduzione dei lipidi entro le 24-96 ore dall'attacco coronarico acuto, riducesse l'incidenza di recidive ischemiche in pazienti ad alto rischio. Un totale di 3000 pazienti adulti sono stati randomizzati entro 96 ore dal ricovero ad un trattamento con atorvastatina 80 mg + terapia standard vs placebo + terapia standard e seguiti con follow-up di 16 settimane. End point primario è stato il tempo intercorrente tra la randomizzazione e la comparsa di un attacco ischemico, intendendo per attacco ischemico un IM acuto non fatale, angina ricorrente o ischemia richiedente ricovero d'urgenza, arresto cardiaco con rianimazione, morte per qualsiasi causa. Il trattamento aggressivo precoce con atorvastatina 80 mg per 16 settimane ha ridotto in modo statisticamente significativo il tempo di comparsa dell'end point primario. Questo era largamente attribuibile alla riduzione del 26% del rischio di sviluppare un'angina richiedente ri-ospedalizzazione urgente; la riduzione della ricorrenza di eventi hard (morte, re-infarto e arresto cardiaco) non è invece risultata statisticamente significativa.

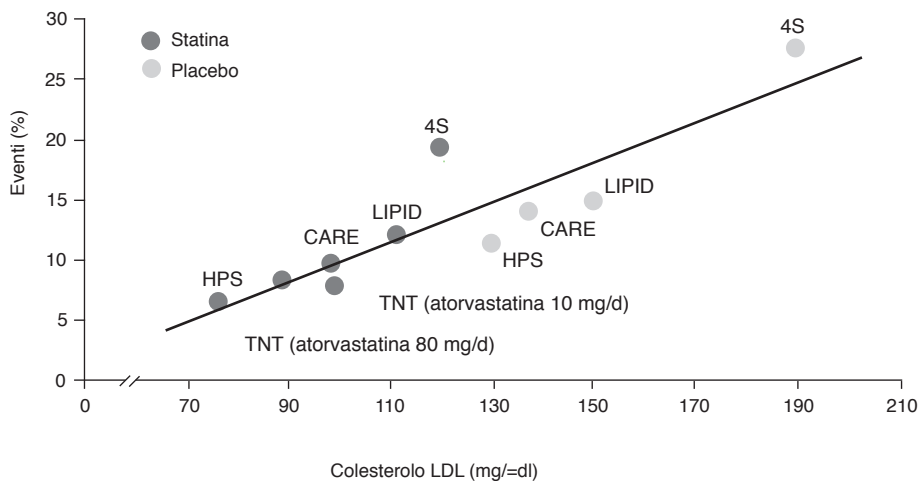


Fig. 1. Ruolo delle statine nel ridurre i valori di colesterolo LDL ed il rischio di un nuovo evento cardiovascolare in soggetti con coronaropatia nota (TNT=Treating to New Targets; HPS=Heart Protection Study; CARE=Cholesterol and Recurrent Events Trial; LIPID=Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; 4S=Scandinavian Simvastatin Survival Study).

Lo studio "A to Z", nella sua fase Z (Zocor)<sup>11</sup> ha confrontato, in pazienti ricoverati per una SCA, una strategia aggressiva precoce (simvastatina 40 mg, iniziata mediamente 3.7 giorni dopo il ricovero, e mantenuta per 30 giorni e successivamente 80 mg per 2 anni) con una strategia conservativa (placebo per 4 mesi e poi simvastatina 20 mg). Lo studio non ha dimostrato una differenza significativa nell'incidenza dell'end point primario (morte CV, nuova SCA e stroke) tra i 2 gruppi (HR: 0.89, IC 95% 0.76-1.04, p=0.14).

Lo studio PROVE-IT<sup>12</sup> ha invece confermato che un trattamento precoce e aggressivo che consenta di ridurre i valori di LDL durante SCA al di sotto dei 70 mg/dl si associa ad una significativa riduzione dei principali end-point clinici. Oltre 4000 pazienti con SCA con o senza elevazione del tratto ST e con livelli sierici di colesterolo <240 mg/dl sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con pravastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg, iniziati entrambi entro 10 giorni dal ricovero e proseguiti per 18-36 mesi. Il trattamento con atorvastatina 80 mg ha determinato una diminuzione molto più consistente dei livelli plasmatici di LDLc sierici (valore mediano di LDLc alla fine del trattamento 62 mg/dl nel gruppo atorvastatina vs 95 mg/dl nel gruppo pravastatina) e si è associato ad una riduzione del 16% del rischio relativo dell'end-point primario (morte, infarto miocardico, stroke, nuova SCA richiedente ospedalizzazione e necessità di intervento di rivascolarizzazione; p=0.005).

La valutazione integrata degli studi A-Z e PROVE-IT e una metanalisi che considera tutti i trial di confronto tra trattamento ipocolesterolemizzante aggressivo vs moderato<sup>13</sup> hanno permesso di evidenziare una relazione lineare tra riduzione dei livelli plasmatici di LDLc ottenuta con la terapia e risultato clinico: una riduzione di 1.8 mg/dl delle LDLc si associa ad una riduzione di circa 1% degli eventi cardiovascolari. Così, una riduzione di "soli" 14 mg/dl di LDLc (studio A to Z) si associa ad una riduzione del rischio relativo di nuovi eventi cardiovascolari dell'11% mentre una riduzione dei livelli plasmatici di LDL >30 mg/dl (PROVE-IT) determina una riduzione del rischio relativo di circa il 16%.

Lo studio PROVE-IT prevedeva che sia il trattamento ipocolesterolemizzante moderato che quello aggressivo venissero iniziati precocemente. Lo studio non consentiva pertanto di chiarire se la precocità del trattamento con statine condizionasse il beneficio clinico dei pazienti trattati.

La dimostrazione conclusiva che un trattamento precoce con statine già in fase acuta fosse in grado di ridurre l'incidenza di eventi hard dei pazienti con SCA è stata ottenuta da una metanalisi che ha incluso 13 studi e oltre 17.000 pazienti e che ha mostrato una riduzione significativa di morte ed eventi cardiovascolari (ma non del reinfarto) a due anni associata al trattamento precoce, con una divaricazione delle curve di sopravvivenza che si evidenzia dopo 4 mesi e diviene significativa ad 1 anno<sup>14</sup>.

Sulla base di questi risultati, le linee guida per il trattamento dei pazienti con SCA consigliano di iniziare precocemente, durante il ricovero, il trattamento con statine; il target della terapia viene indicato in valori di LDLc inferiori ai 100 mg/dl (raccomandazione di Classe I), considerando come ottimali valori inferiori ai 70 mg/dl (raccomandazione di classe II)<sup>15</sup>.

Nella scelta della strategia terapeutica (aggressiva vs moderata), dei farmaci da impiegare e del target di trattamento si dovrà tenere conto del livello di rischio del paziente, dei valori di base di LDL, dell'efficacia prevedibile dei singoli medicamenti e dei loro possibili effetti collaterali.

Ulteriori informazioni in questo contesto potranno derivare dallo studio IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), uno studio multicentrico randomizzato che testa l'ipotesi che un trattamento combinato ezetimibe/simvastatina sia superiore al trattamento con simvastatina in monoterapia in pazienti con SCA<sup>16</sup>.

## Aspirina

L'utilizzo a lungo termine di anti-aggreganti<sup>1-3</sup> riduce significativamente il rischio di nuovo evento coronarico, stroke e morte vascolare (fig. 2) in soggetti sopravvissuti ad un IM.

L'aspirina acetila irreversibilmente la ciclossigenasi prevenendo la formazione di trombossano A2 ed esercita un'azione antiflogistica. Alcuni studi realizzati negli anni '70, prima della diffusione dell'angioplastica e del bypass, hanno confermato l'efficacia dell'ASA (somministrata, a seconda del trial, a dosi variabili da 325 a 75 mg/die) rispetto al placebo<sup>1-3</sup>. La revisione di 195 trial che è stata fatta dall'Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>17</sup> ha osservato una riduzione del 22% dell'end-point composito, comprendente morte cardiovascolare, IM acuto o ictus (13.2% vs 10.7%,  $p < 0.0001$ ), del 15% della mortalità cardiovascolare ( $p < 0.0001$ ) e, nei pazienti con angina instabile, una riduzione del 46% degli eventi vascolari (13.3% vs 8.0%,  $p < 0.0001$ ). In particolare, l'utilizzo di aspirina durante un periodo di 27 mesi permette di evitare in pazienti con precedente IM almeno 36 nuovi eventi vascolari ogni 1000 pazienti trattati.

Tuttavia, nonostante i benefici mostrati dall'ASA, la mortalità e la morbilità dopo una SCA rimangono elevate e questo ha spinto la ricerca ad identificare nuovi farmaci antiplastrinici da usare a breve e a lungo termine, da soli od in associazione all'ASA.

## Inibitori del recettore P2Y12

Gli antagonisti del recettore dell'ADP, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e

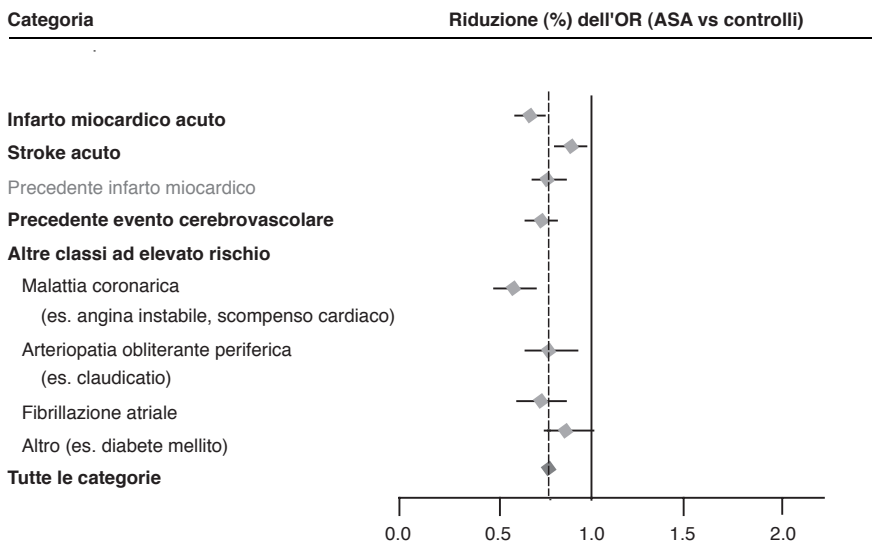


Fig. 2. Antiaggreganti in prevenzione secondaria: effetti sugli eventi vascolari. (Antithrombotic Trialist Collaboration. BMJ 2002; 324:71-86).

ticagrelor agiscono bloccando in modo selettivo il legame dell'ADP al recettore piastrinico P2Y12, prevenendo la degranolazione piastrinica e la reazione di attivazione piastrinica e inibendo infine la trasformazione del recettore GP IIb/IIIa allo stato che lo lega al fibrinogeno. Clopidogrel e prasugrel sono profarmaci e necessitano pertanto di attivazione in vivo, mentre ticagrelor è una molecola direttamente attiva.

Poiché ASA e inibitori del P2Y12 agiscono con meccanismi farmacodinamici diversi, è stata testata l'ipotesi di utilizzarli in associazione al fine di ottenere un effetto sinergico vantaggioso nel management della SCA.

Il trial "Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events" (CURE), che ha arruolato pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST, è stato il primo a dimostrare che l'associazione di aspirina e clopidogrel è in grado di ridurre gli eventi trombotici a lungo termine. In particolare, l'associazione tra aspirina e clopidogrel ha permesso di ridurre significativamente il rischio di morte, nuova SCA e stroke rispetto al solo utilizzo di aspirina<sup>18</sup>. Inoltre, il sottogruppo dei pazienti arruolati nel CURE e sottoposti a PCI (PCICURE) si è giovato egualmente della terapia protratta con clopidogrel e aspirina<sup>19</sup>.

Nello studio TRITON-TIMI 38, prasugrel in associazione ad ASA è stato confrontato con l'associazione clopidogrel + ASA nell'ampio spettro delle SCA con o senza elevazione di ST<sup>20</sup>. Sono stati inclusi 13.608 pazienti con SCA che dovevano essere sottoposti a rivascolarizzazione mediante angioplastica percutanea. L'adequatezza dell'anatomia coronarica per l'intervento di PCI doveva essere nota prima della randomizzazione. Solo i pazienti con STEMI per i quali era programmata un'angioplastica primaria potevano essere pretrattati col farmaco prima della coronarografia. Questo ha fatto sì che il trattamento in studio sia stato somministrato solo durante la PCI in 3 pazienti su 4 con una prima dose di carico (prasugrel 60 mg e clopidogrel 300 mg). Successivamente, i pazienti sono stati trattati con terapia di mantenimento (prasugrel 10 mg/die o clopidogrel 75mg) ed ASA (in dose da 75 a 162 mg/die) per 6-15 mesi. L'end point principale includeva la morte cardiovascolare, IM non fatale e ictus non fatale. Il principale end point di sicurezza era rappresentato dai sanguinamenti maggiori. L'end point principale è stato osservato nel 12.1% dei pazienti del gruppo clopidogrel e nel 9.9% di quelli del gruppo prasugrel (hazard ratio 0.81; 95% CI, da 0.73 a 0.90;  $p < 0.001$ ); tale differenza è dovuta quasi interamente alla riduzione dell'IM non fatale, senza differenze per quanto attiene alla morte cardiovascolare. Nel gruppo prasugrel è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza di IM (9.7% per clopidogrel vs 7.4% per prasugrel;  $P < 0.001$ ), di rivascolarizzazioni urgenti (3.7% vs 2.5%;  $P < 0.001$ ) e di trombosi di stent (2.4% vs 1.1%;  $P < 0.001$ ).

Il beneficio prognostico di prasugrel vs clopidogrel è stato parzialmente limitato da un maggior numero di emorragie gravi: sanguinamenti maggiori sono stati osservati nel 2.4% dei pazienti trattati con prasugrel e nell'1.8% di quelli trattati con clopidogrel (hazard ratio 1.32; 95% CI da 1.03 a 1.68;  $P = 0.03$ ), con un eccesso assoluto di 6 emorragie maggiori ogni 1000 pazienti trattati. Nel gruppo prasugrel è stato osservato un maggior tasso di emorragie minacciose per la vita (1.4% vs 0.9%;  $P = 0.01$ ) e di emorragie fatali (0.4% vs 0.1%;  $P = 0.002$ ), con un eccesso assoluto di 3 eventi ogni 1000 pazienti trattati.

Il ticagrelor è un antagonista diretto e reversibile del recettore piastrinico

P2Y12 dell'adenosina difosfato, caratterizzato da una più rapida e più intensa inibizione della funzione piastrinica rispetto a clopidogrel. Nello studio PLATO, ticagrelor è stato confrontato con clopidogrel per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in oltre 18.000 pazienti con SCA con o senza soprasslivellamento del tratto ST<sup>21</sup>. Ad 1 anno di follow-up l'end point primario, rappresentato da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus, si è verificato nel 9.8% dei pazienti trattati con ticagrelor vs l'11.7% di quelli assegnati a clopidogrel (hazard ratio 0.84; CI 0.77-0.92;  $p < 0.001$ ). All'analisi degli end point secondari, è stata evidenziata una differenza significativa nell'incidenza di infarto miocardico (5.5% nel gruppo ticagrelor vs 6.9% nel gruppo clopidogrel,  $p = 0.005$ ) e mortalità per cause cardiovascolari (4.0 vs 5.1%,  $p = 0.001$ ), ma non nell'incidenza di ictus (1.5 vs 1.3%,  $p = 0.22$ ).

Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di sanguinamenti maggiori (11.6 vs 11.2%,  $p = 0.43$ ), anche se ticagrelor è risultato associato ad un'incidenza più elevata di sanguinamenti maggiori non correlati a bypass aortocoronarico (4.5 vs 3.8%,  $p = 0.03$ ), compreso un maggior numero di emorragie intracraniche fatali e un minor numero di emorragie fatali di altra natura.

È interessante osservare che sia nello studio PLATO, che nel TRITON-TIMI 38, l'efficacia dei nuovi antiplastrinici in studio risultava indipendente dall'eventuale utilizzo di farmaci inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa, suggerendo l'ipotesi di un effetto additivo nell'azione di farmaci con meccanismi d'azione differente (inibizione dell'attivazione piastrinica vs inibizione pura della sola aggregazione piastrinica).

La disponibilità di queste nuove molecole, che hanno dimostrato essere efficaci sia nella prevenzione degli eventi infartuali precoci (intra-ospedalieri), che di quelli più tardivi, ha notevolmente aumentato l'armamentario terapeutico nei pazienti dimessi dopo una SCA, soprattutto per coloro che hanno ricevuto un trattamento interventistico in fase acuta, con applicazione di stent.

Prasugrel e ticagrelor hanno dimostrato entrambi una notevole efficacia nel ridurre il rischio di trombosi di stent (rispettivamente del 52% e del 25%): questi risultati sono verosimilmente ascrivibili sia alla maggior potenza antiplastrinica sia all'assai minor variabilità di risposta interindividuale rispetto al clopidogrel.

La scelta di utilizzare questi nuovi farmaci nei pazienti con SCA deve sempre essere adottata soppesando i potenziali vantaggi derivanti dalla maggiore efficacia con i rischi connessi al possibile incremento delle complicanze emorragiche. La valutazione, caso per caso, del rischio ischemico e di quello emorragico rappresenta un momento fondamentale nel processo decisionale che deve precedere la selezione del trattamento antiplastrinico più idoneo nel singolo individuo.

## Conclusioni

I risultati dei trial di intervento condotti in pazienti sopravvissuti ad una SCA supportano in modo convincente l'utilizzo di statine, antiaggreganti e tienopiridine per ridurre il rischio di un nuovo evento coronarico.

Oltre ai trial specificamente disegnati per valutare l'effetto di diverse terapie durante una SCA, il beneficio di tali trattamenti può anche essere sup-

portato dall'analisi di trial clinici randomizzati disegnati per valutare l'impatto prognostico di farmaci anti-ipertensivi bloccanti il sistema renina-angiotensina. In 8 trial <sup>22-29</sup> è riportato il tasso di utilizzo di altri farmaci come gli antiaggreganti, le statine ed i beta-bloccanti. Per ognuno di questi trial è stato calcolato il tasso per 100 anni-paziente di un nuovo evento coronarico (IM acuto). Si è, quindi, analizzata la possibile associazione tra tasso di nuovi eventi coronarici registrato e la percentuale di utilizzo di singoli farmaci. Come riportato in figura 3, con l'aumentare della percentuale di utilizzo di questi farmaci diminuisce in modo lineare il tasso di nuovi eventi in ogni singolo trial, suggerendo che l'utilizzo di aspirina, tienopiridine e statine consente di ridurre in modo significativo e lineare il rischio di nuovi eventi coronarici.

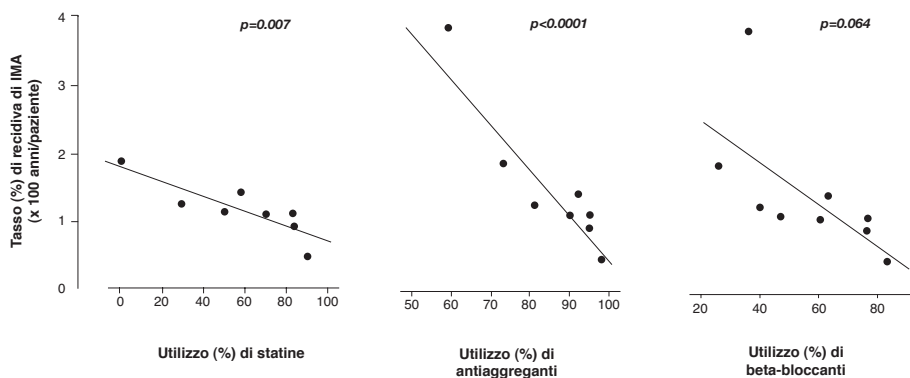


Fig. 3. Associazione tra utilizzo (%) di aspirina, statina e beta-bloccante e tasso di nuovi eventi coronarici in trial clinici randomizzati che hanno valutato l'impatto prognostico del blocco del sistema renina-angiotensina in pazienti con coronaropatia nota.

Tali evidenze supportano la necessità di una stretta aderenza alle linee guida nella prescrizione di questi farmaci dopo una SCA. All'interno di organizzazioni di rete, il comportamento prescrittivo alla dimissione dei pazienti con SCA andrebbe sempre valutato come indicatore di performance <sup>15</sup>. Il Registro Regionale dell'Umbria delle modalità di trattamento e di outcome dell'Infarto Miocardico Acuto con sopraslivellamento del tratto ST (Umbria-STEMI) ha permesso di ottenere (in ambito regionale) dati epidemiologici affidabili anche su questo aspetto <sup>30</sup>. Nel periodo compreso tra il 14 Ottobre 2006 ed il 14 Aprile 2008 sono stati arruolati nel registro complessivamente 868 pazienti. Durante la degenza sono stati osservati 51 eventi fatali (5.9%), 2 re-infarti non fatali e 5 ictus non fatali. Dopo la dimissione e durante un follow-up medio di 9 mesi si sono osservati invece solamente 22 (2.7%) nuovi eventi coronarici (NSTEMI, STEMI, angina instabile); il tasso di nuova sindrome coronaria acuta è risultato pari a 2.9 per 100 anni/paziente. L'esiguo numero di nuovi eventi coronarici osservati è stato anche messo in relazione all'elevata prescrizione alla dimissione di anti-aggreganti e tienopiridine, statine e beta-bloccanti (fig. 4).

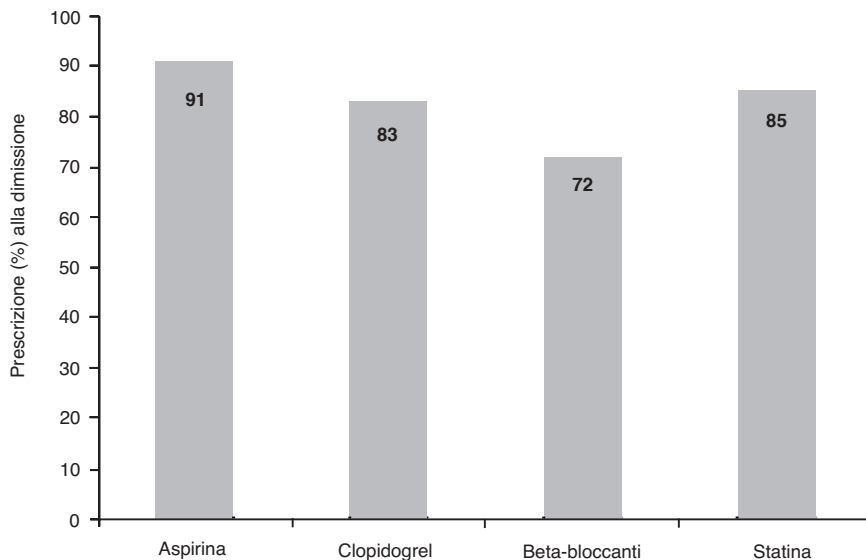


Fig. 4. Prescrizione (%) di farmaci alla dimissione dopo sindrome coronarica acuta con sovrallivellamento del tratto ST nel registro Umbria-STEMI.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Smith, SC Jr, Allen, J, Blair, SN, et al.* AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2130-40
- 2) Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S4
- 3) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): Final report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2002; 106:3143-55
- 4) *Pekkanen, J, Linn, S, Hetgg, G, et al.* Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322:1700-07
- 5) *Bucher, HC, Griffith, LE, Guyatt, GH.* Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128:89-95
- 6) *Hebert, PR, Gaziano, JM, Chan, KS, Hennekens, CH.* Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278:313-321
- 7) *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.* Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-89
- 8) *Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9



- 9) The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57
- 10) Schwartz GG, Olsson AG *et al.* Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *Am J Cardiol* 1998; 81:578-581
- 11) de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292(11):1307-16
- 12) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504
- 13) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, *et al.* Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438-45
- 14) Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1814-21
- 15) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart J* 2007; 28:1598-1660
- 16) Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, *et al.* Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156:826-32
- 17) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86
- 18) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502
- 19) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, *et al.* Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-533
- 20) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, *et al.* The TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
- 21) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.*, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57
- 22) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77
- 23) Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, Block PJ, Chocron S, Johnstone D, *et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2008; 117:24-31

- 24) *Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217-25
- 25) *Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058-68
- 26) *MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al.* Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-43
- 27) *Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al.* Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102:1748-54
- 28) *Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al.* The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87:1058-63
- 29) *Fox KM.* Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-8
- 30) *Angeli F, Del Pinto M, Rasetti G, Patriarchi F, Cocchieri M, Mandorla S, Maragoni G, Giordano G, Giombolini C, Verdecchia P, Romagnoli C, Cavallini C.* Gruppo di Studio Registro Regionale dell'Umbria; Umbria-STEMI. Management of ST-elevation myocardial infarction in the Umbria region: results from the observational prospective Umbria-STEMI registry. *G Ital Cardiol* 2010; 11:393-401